



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Wenn die Zehen blau werden und die Niere schwarz sieht

Stelzer, Teresa ; Gaspert, Ariana ; Schorn, Robert

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-68991>

Journal Article

Originally published at:

Stelzer, Teresa; Gaspert, Ariana; Schorn, Robert (2012). Wenn die Zehen blau werden und die Niere schwarz sieht. Swiss Medical Forum:832-834.

Wenn die Zehen blau werden und die Niere schwarz sieht

Teresa Stelzer^a, Ariana Gaspert^b, Robert Schorn^{a, c}

^a Medizinische Klinik, Spital Zollikerberg

^b Institut für Klinische Pathologie, UniversitätsSpital Zürich

^c Nephrologie und Dialysezentrum, Spital Zollikerberg


Fallbeschreibung

Bei der 63-jährigen Patientin fiel im Rahmen einer Kontrolle einen Monat nach Clipping eines intrazerebralen Aneurysmas mit vorgängiger Angiographie ein Kreatinin-Anstieg von 109 auf 273 $\mu\text{mol/l}$ auf. Die Patientin klagte über einen Leistungsknick und Myalgien im Bereich von Lendenwirbelsäule, Oberschenkeln und Waden. Anamnestisch bestanden ein Status nach zerebrovaskulärem Insult mit rezidivierenden TIA, eine pAVK mit Status nach PTA und Stenting der A. femoralis superficialis, Hypertonie, Dyslipidämie und Nikotinabusus. Die Eintrittsmedikation bestand aus Clopidogrel, Rosuvastatin, Atenolol, Chlorthalidon, Lorazepam und Paracetamol. Perindopril musste unmittelbar nach dem Therapiebeginn bei schwerer Hypotonie sistiert werden. Die 57 kg schwere Patientin war euvo-läm und in gutem Allgemeinzustand mit normwertigen Blutdruckwerten.

In der Fundoskopie zeigten sich im linken Auge zwei hell leuchtende Kristalle in den retinalen Arteriolen. Der dermatologische, kardiovaskuläre, pulmonale und neurologische Status war unauffällig.

Laborchemisch liessen sich ausser der Niereninsuffizienz (Kreatinin 319 $\mu\text{mol/l}$, Harnstoff 22,9 mmol/l) eine normochrome, normozytäre Anämie (Hb 113 g/l), eine Eosinophilie (10%) sowie leicht erhöhte CRP- und Leukozyten-Werte nachweisen. Die Elektrolyte, der Säure-Base-Status sowie das Screening auf ANCA, ANA, anti-DNS-AK, Komplement, HIV, HBV und HCV waren bland. Die Urinanalyse zeigte kein aktives Sediment bei milder Proteinurie (370 mg/dl) und gleichzeitigem Harnwegsinfekt. Sonographisch stellten sich die Nieren beidseits diskret verkleinert ohne Hinweise auf eine Obstruktion oder Nierenarterienstenose dar. Die wegen erhöhter Kappa/Lambda-Ratio durchgeführte Knochenmarkspunktion zeigte ein reaktiv verändertes Knochenmark. Die verkleinerten Nieren sowie die vorgängige Nierenfunktionseinschränkung interpretierten wir als arteriosklerotisch-hypertensive Nephropathie. In Anbetracht der arteriosklerotischen Gefässsituation, dem stattgefundenen Angiographie-Eingriff sowie der Eosinophilie stand ein Cholesterinembolesyndrom für die aktuelle Verschlechterung differentialdiagnostisch im Vordergrund. Eine Nierenbiopsie wurde von der Patientin nicht gewünscht. Wir entschlossen uns empirisch für eine Steroidtherapie mit 20 mg Prednison/Tag. Der Harnwegsinfekt wurde resistenzgerecht behandelt und die Statinmedikation erhöht.

Zunächst waren Nierenwerte, Eosinophilie und CRP rückläufig. In der Folge präsentierte sich die Patientin mit einer Livedo reticularis, «blue toes» sowie einem

erneuten Kreatininanstieg. Die nun durchgeführte Nierenbiopsie zeigte Cholesterinembolesyndrom verschiedenen Alters, was mit der erneuten Nierenfunktionsverschlechterung und dem Auftreten typischer Hautveränderungen gut vereinbar war (Abb. 1 ). Die Steroidtherapie wurde schrittweise ausgeschlichen. Die Nierenfunktion beträgt derzeit 23 ml/min/1,73m^2 , einer chronischen Niereninsuffizienz CKD 4 entsprechend. Die Hypertonie ist unter niedrigdosiertem Perindopril und Nebivolol gut kontrolliert.


Epidemiologie und Risikofaktoren

Genaue Angaben zur Inzidenz oder Prävalenz des Cholesterinembolesyndroms fehlen, da es an klaren Diagnosekriterien mangelt, ein bioptischer Nachweis nicht immer erfolgt und viele Fälle subklinisch verlaufen. In Autopsiestudien unselektionierter Patienten beträgt die Inzidenz 2,4%, während bei Patienten mit stattgehabtem aortalem Gefässeingriff bzw. Angiographie diese auf 77% steigt. Wahrscheinlich liegt im klinischen Alltag in 5–10% der Fälle dem akuten Nierenversagen ein Cholesterinembolesyndrom zugrunde [1]. Alter >60 Jahre, männliches Geschlecht, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und eine bekannte arteriosklerotische Gefässerkrankung gelten als Risikofaktoren [1]. Angiographien sowie kardiovaskuläre Operationen sind in bis zu 79% als Auslöser zu eruieren [2].

Pathophysiologie

Cholesterinembolesyndrom entstehen durch die Ruptur von atheromatösen Plaques, wobei das abgelagerte Cholesterin in die Blutbahn gelangt. Die Kristalle okkludieren die kleinen Arterien sowie Arteriolen und führen über die Einwanderung vor allem von Makrophagen sowie Granulozyten zu einer Entzündungsreaktion mit nachfolgender Fibrose und dauerhaftem Gefässverschluss [3].

Symptome

Das Symptomenspektrum ist breit und reicht vom klinisch symptomarmen Bild bis zu fulminanten Verläufen. Verschiedene Organsysteme wie Augen, ZNS, Koronararterien, Gastrointestinaltrakt, Muskulatur, Haut und Nieren können befallen sein (Tab. 1 ). Die Niere ist mit 50–75% das meistbetroffene Organ. Der Verlauf kann akut, sub-

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

akut oder chronisch sein. Es besteht eine Latenz von mehreren Wochen zwischen auslösendem Eingriff und Diagnosestellung der Niereninsuffizienz. Viele Patienten entwickeln ein progredientes Nierenversagen mit einer Dialysepflichtigkeit [1, 4]. Die Haut ist der häufigste extrarenale Manifestationsort mit den typischen Befunden (Tab. 1). Oft berichten Patienten über unspezifische Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, diffuse Muskelschmerzen und Gewichtsverlust [1].

Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose stellt sich einerseits aus hinweisenden klinischen und laborchemischen Befunden, andererseits aus dem zeitlichen Zusammenhang zu einer Gefässintervention in der Anamnese.

Laborchemisch finden sich unspezifische Befunde wie Leukozytose, Anämie, Thrombozytopenie sowie BSG- und CRP-Erhöhung als Ausdruck der Entzündungsre-

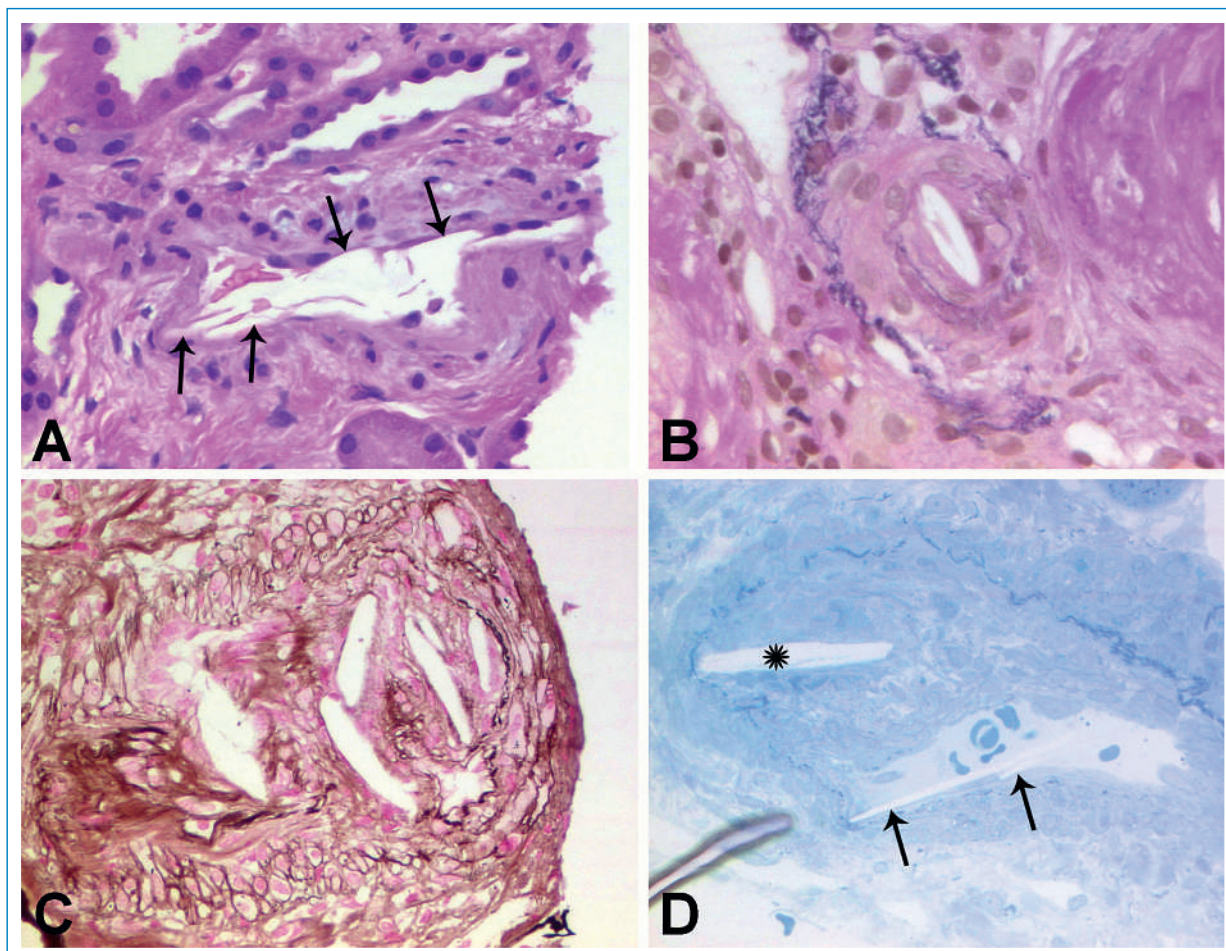


Abbildung 1

A Frischere, nadelförmige, herausgelöste Cholesterinembolien in einer Arterie (Hematoxylin und Eosin-Färbung, Originalvergrößerung $\times 200$).

B Cholesterinembolie in einer Arteriole (Elastica van Gieson-Färbung, Originalvergrößerung $\times 360$).

C Ältere Cholesterinembolien in einer Arterie, umgeben von Makrophagen und Intimafibrose (Silber-Methenamin-Färbung, Originalvergrößerung $\times 200$).

D Frischere (→) und ältere (*) Cholesterinembolien in einer Arterie (Semidünnschnitt, Methylenblau-Färbung, Originalvergrößerung $\times 360$).

Tabelle 1

Mögliche Organ-Manifestationen der Cholesterinembolie [1, 2].

Niere (50–75%)

Akutes, subakutes oder chronisches Nierenversagen, Hypertonie, Hämaturie, Proteinurie (meist nicht signifikant)

Haut (35–90%)

Livedo reticularis, Akrozyanose, «blue toes», «trash foot», Ulzerationen, Nekrosen

Gastrointestinaltrakt (18–48%)

Ischämie, Blutung, Perforation, Diarrhoe, akalkulöse Cholezystitis, Hepatopathie, Pankreasischämie, Milzinfarkt

ZNS (4–23%)

Verwirrtheit, Vigilanzminderung, Krampfanfälle, Amaurosis fugax, ZNS-Ischämien inkl. Rückenmark

Augen (6–25%)

Retinale Embolien (Hollenhorst-Plaques)

aktion. Eine Eosinophilie sieht man in der Akutphase in bis zu 80% der Fälle als Ausdruck einer immunologischen Aktivierung an der Oberfläche der Embolien. Deutlich seltener fallen erniedrigte Komplementfaktoren auf [1, 2]. Je nach Organbeteiligungen können neben den Nierenparametern erhöhte Werte für Kreatinkinase, Myoglobin, Transaminasen, Lipase, Amylase und Laktatdehydrogenase nachgewiesen werden.

Eine sichere Diagnose lässt sich nur mittels Histologie stellen. Geeignet hierfür sind die Nieren-, Haut- und Muskelbiopsie. Cholesterinkristalle werden im Präparat durch die Fixation herausgewaschen, und es bleiben charakteristische, nadelförmige Aussparungen zurück (Abb. 1). Ebenso pathognomonisch finden sich in der Retinafunduskopie Gefässverschlüsse, sogenannte Hollenhorst-Plaques.

Therapie

Ein spezifischer Therapieansatz existiert nicht. Analog zu Hochrisikopatienten werden LDL-Zielwerte von <1,8 mmol/l empfohlen. Über die LDL-Senkung hinaus werden Statine Plaque-stabilisierende und antiinflammatorische Effekte zugeschrieben [1]. Für den Einsatz von Steroiden besteht keine Evidenz aus grossen randomisierten Studien. Zwar unterliegen positive Berichte von Fallserien bzw. Einzelfallbeschreibungen einem gewissen Publikations-Bias, dennoch scheint der kurzfristige Einsatz bei schwerem Verlauf zumindest vertretbar. Meist wird Prednison niedrigdosiert eingesetzt (10–20 mg/d) [1, 2, 5].

Fazit

Beim Auftreten einer akuten Nierenfunktionsverschlechterung in Zusammenhang mit einer Gefässoperation/-intervention im Vorfeld ist das Cholesterinemboliesyn-

drom eine führende Differentialdiagnose. Die Anamnese in Kombination mit einer exakten klinischen Untersuchung liefert Hinweise und die Biopsie die endgültige Diagnosebestätigung. Die Prognose der Erkrankung ist variabel, jedoch oft ungünstig. Die Therapie ist symptomorientiert. Statine gelten als Basistherapie, und Kortikosteroide werden nicht generell empfohlen. Aufgrund der eingeschränkten Prognose und der fehlenden kausalen Therapiemöglichkeiten sollte die Indikation von Gefässinterventionen bei Risikopatienten strikt gestellt werden. Nach erfolgter Intervention sind in den folgenden Wochen klinische und laborchemische Kontrollen angezeigt.

Korrespondenz:

Dr. med. Robert Schorn
Nephrologie und Dialysezentrum
Spital Zollikerberg
Trichtenhauserstrasse 20
CH-8125 Zollikerberg
[robert.schorn\[at\]spitalzollikerberg.ch](mailto:robert.schorn[at]spitalzollikerberg.ch)

Literatur

- 1 Scolari F, Ravani P. Atheroembolic renal disease. *Lancet*. 2010;375:1650–60.
- 2 Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis*. 1999;33:840–50.
- 3 Fries C, Roos M, Gaspert A, Vogt P, Salomon F, Wüthrich RP, et al. Atheroembolic disease-a frequently missed diagnosis: results of a 12-year matched-pair autopsy study. *Medicine*. 2010;89:126–32.
- 4 Fine MJ, Kapoor W, Falanga V. Cholesterol crystal embolisation: a review of 221 cases in the English literature. *Angiology*. 1987;38:769–84.
- 5 Nakayama M, Izumaru K, Nagata M, Ikeda H, Nishida K, Hasegawa E, et al. The effect of low-dose corticosteroids on short- and long-term renal outcome in patients with cholesterol crystal embolism. *Ren Fail*. 2011;33:298–306.